

慢性腎臓病の進行を促進する薬剤等による腎障害の早期診断法と治療法
の開発

研究課題：入院患者データベースを用いた急性腎障害発症頻度・要因の解析

研究分担者 寺田 典生

高知大学内分泌代謝・腎臓内科 教授

研究要旨：高知大学医学部附属病院における 30 年間の入院患者データ約 8 万人のうち、AKI の発症頻度は 13.11%であり、従来の報告より発症頻度は高かった。要因として 70 歳台、60 歳以上では 14%以上を占めたことにより、高齢者の多い高知県での特性が現れた可能性がある、今後本邦全体で高齢化が進む事を考慮すると急性腎障害は極めて重要な研究課題となりうる。

現時点で薬剤性腎障害に有効な薬剤はないが、今回シスプラチン（CDDP）投与（8mg/kg）により、ラット急性腎障害モデルを作成し、ALA を飲水により投与し、腎保護作用を認める事ができた。ALA はすでに医薬品として安全性も確認されており、今後臨床応用が期待される

A．研究目的

急増する CKD 患者に対して、安全で有効な治療を提供できないことが多い。少なくとも全入院患者の 1%前後が薬剤性腎障害であり、その半数以上が直接型腎障害、35%程度は不可逆性腎障害であると想定されている。また潜在的な薬剤性腎障害による既存の CKD の進行と腎不全の発生も多いが、正確な実態、対策のターゲットは不明である。

本研究では、高知大学の医療情報部の強力を得て、電子カルテ上で 30 年間の入院患者 78626 名の急性腎障害(AKI)の発症頻度とリスクファクターを解析し、正確な発症頻度を明らかにする。代表的な薬剤性腎障害モデルであるシスプラチン腎症ラットを用いて新規の薬剤である ALA（5-Aminolevulinic acid）の腎保護作用の基礎研究を併行して行い、薬剤性腎障害の病態機序の解明を行う。

B．研究方法

1) 急性腎障害の発症頻度の検討：高知大学の医療情報部の強力を得て、電子カルテ上で 30 年間の 18 歳以上の入院患者 78626 名のデータベース解析を行った。急性腎障害の診断は 48 時間以内の採血で、血清 Cr が 1.5 倍以上あるいは 0.3mg/dl 以上上昇した患者とし、電子カルテ上での各種マーカーとの関連の解析、発症頻度の解析を行った。

2) ラットにおける ALA 投与で CDDP 腎症の検討：シスプラチン（CDDP）投与（8mg/kg）により、ラット急性腎障害モデルを作成し、ALA（5-Aminolevulinic acid）を飲水により

投与し、腎保護作用を検討した。培養尿細管細胞を用いてALAのミトコンドリアへの保護作用を検討した。

（倫理面への配慮）

上記研究計画については高知大学医学部動物実験審査委員会で承認されている（承認番号 G-00098）。電子カルテのデータベース解析については匿名化を行い個人情報には厳重に管理されている。高知大学倫理委員会に申請中である。

C．研究結果

1) 急性腎障害の発症頻度の検討

AKI の臨床的検討：高知大学医学部附属病院における 30 年間（1981～2010 年）の入院患者データ約 8 万人のうち、AKI の発症頻度は 13.11%であり、ピークは 70 歳台、60 歳以上では 14%以上を占めた。尿酸値と AKI の頻度は尿酸 4 台を最下点に J コーブをたどっていた。

2) ラットにおける ALA 投与で CDDP 腎症の検討

シスプラチン（CDDP）投与（8mg/kg）により、ラット急性腎障害モデルを作成し、ALA（5-Aminolevulinic acid）を飲水により投与し、腎保護作用を検討した。（PLOS ONE 8:e80850, 2013）: ALA の AKI の保護作用について研究を発表した。低酸素化でミトコンドリア障害が起こるとアポトーシスが起るが、ALA がそれを抑制した。CDDP 投与（8mg/kg）によるミトコンドリア障害によるアポトー

シスは、ALA 投与による抑制された。ラットにおいて、ALA 投与で CDDP 腎症における BUN, Cr の上昇が抑制された。CDDP による腎障害は、ALA によるミトコンドリアの回復で改善することがわかった。また ALA と鉄剤の併用により、ミトコンドリアの保護と抗アポトーシス作用が増強し、尿細管障害が抑制された。培養細胞において、ALA に加えて鉄の投与で尿細管保護作用、ミトコンドリアへの保護作用が認められた。

D . 考察

高知大学医学部附属病院における 30 年間の入院患者データ約 8 万人のうち、AKI の発症頻度は 13.11% であり、従来の報告より発症頻度は高かった。要因として 70 歳台、60 歳以上では 14% 以上を占めたことにより、高齢者の多い高知県での特性が現れた可能性がある、今後本邦全体で高齢化が進む事を考慮すると急性腎障害は極めて重要な研究課題となりうる。

現時点で薬剤性腎障害に有効な薬剤はないが、今回シスプラチン(CDDP)投与(8mg/kg)により、ラット急性腎障害モデルを作成し、ALA を飲水により投与し、腎保護作用を認める事ができた。ALA はすでに医薬品として安全性も確認されており、臨床応用が期待される。

E . 結論

高知大学の入院患者約 8 万人のデータより、AKI の発症頻度は入院患者の 13% であり、従来の報告より発症頻度は高かった高齢者でより頻度が高くなる事がわかった。シスプラチン腎症ラットモデルにおいて ALA の腎保護作用を認める事ができた。

F . 研究発表

1. 論文発表

Ishihara M, Urushido M, Hamada K, Matsumoto T, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Horino T, Fujieda M, Terada Y: Sestrin-2 and BNIP3 regulate autophagy and mitophagy in renal tubular cells in acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol*, 305(4):F495-509, 2013

Terada Y, Inoue K, Matsumoto T, Ishihara M, Hamada K, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Horino T, Karashima T, Tamura K, Fukuhara H, Fujimoto S, Tsuda M, Shuin T :

5-Aminolevulinic acid protects against cisplatin-induced nephrotoxicity without compromising the anticancer efficiency of cisplatin in rats in vitro and in vivo. *PLoS one*, 8(12):e80850, 2013.

Hamada K , Taniguchi Y, Shimamura Y, Inoue K, Ogata K, Ishihara M, Horino T, Fujimoto S, Ohguro T, Yoshimoto Y, Ikebe M, Yuasa K, Hoshino E, Iiyama T, Ichihara A, Terada Y: Serum level of soluble (pro)renin receptor is modulated in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*, 2013 [Epub ahead of print]

Taniguchi Y, Kumon Y, Takata T, Sano S, Ohnishi T, Nogami M, Ogawa Y, Terada Y : Imaging assessment of enthesitis in spondyloarthritis . *Annals of Nuclear Medicine*, 27 (2):105-111 , 2013 .

Taniguchi Y, Ogata K, Inoue K, Terada Y : Clinical implication of FDG-PET/CT in monitoring disease activity in IgG4-related disease . *Rheumatology(Oxford)*, 52 (8):1508 , 2013 .

2. 学会発表

Hamada K, Taniguchi Y, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Horino T, Kumon Y, Hirose K, Hyodo M, Terada Y : Clinical characteristics in Japanese patients with IgG4-related disease. *ACR/ARHP(American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals)2013 Annual Meeting, San Diego, Oct 26-30, 2013.*

Yoshio Terada, Masayuki Ishihara, Kazu Hamada, Tatsuki Matsumoto, Yoshiko Shimamura, Kosuke Inoue, Yoshinori Taniguchi, Taro Horino, Keiji Inoue, Taro Shuin, Koji Ogata : 5-Aminolevulinic Acid (ALA) Protects against Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury via Protection of Mitochondrial Viability and Prevention of Tubular Apoptosis without Compromising Its Anticancer Efficiency In Vitro and In Vivo. *The 46th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Atlanta, Nov 5-10, 2013.*

Koji Ogata, Tatsuki Matsumoto, Kazu Hamada, Yoshinori Taniguchi, Yoshiko Shimamura, Kosuke Inoue, Taro Horino, Yoshio Terada: Arginase2 Is Up-Regulated in Renal Tubular Cells of AKI and Regulated NO In Vitro and In Vivo. *The 46th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Atlanta,*

Nov 5-10, 2013.

特になし。

Yoshiko Shimamura, Kazu Hamada, Koji Ogata, Kosuke Inoue, Yoshinori Taniguchi, Masayuki Ishihara, Taro Horino, Kenji Yuasa, Shigeo Yamanaka, Tetsuro Sugiura, Yoshio Terada, N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Is a Novel Valuable Biomarker for Progression of CKD Patients: A Longitudinal Follow-Up Study. The 46th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Atlanta, Nov 5-10, 2013.

Taro Horino, Kazunori Otomo, Kazu Hamada, Yoshiko Shimamura, Koji Ogata, Kosuke Inoue, Yoshinori Taniguchi, Yoshio Terada, Yoshiyasu Okuhara. Retrospective Analysis of 30 Years' Data Base, over 68000 Patients Using IMIS (Integrated Medical Information System in Kochi University) to Search Risk Factor of Acute Kidney Injury. The 46th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Atlanta, Nov 5-10, 2013.

Tatsuki Matsumoto, Yoshinori Taniguchi, Yoshiko Shimamura, Kosuke Inoue, Taro Horino, Kazu Hamada, Yoshio Terada, Kenji Yuasa, Shinpei Fujimoto, Koji Ogata. The Role of Inflammatory Marker MRP8/14 in CKD Patients. The 46th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Atlanta, Nov 5-10, 2013.

Kazu Hamada, Yoshiko Shimamura, Koji Ogata, Kosuke Inoue, Yoshinori Taniguchi, Masayuki Ishihara, Taro Horino, Kenji Yuasa, Yoshio Terada, Serum Level of Soluble (Pro)renin Receptor Is Modulated in Chronic Kidney Disease (CKD) and a Novel Valuable Biomarker for Progression of CKD: A Longitudinal Follow-Up Study. The 46th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Atlanta, Nov 5-10, 2013.

Masayuki Ishihara, Madoka Urushido, Kazu Hamada, Yoshiko Shimamura, Koji Ogata, Kosuke Inoue, Yoshinori Taniguchi, Taro Horino, Mikiya Fujieda, Yoshio Terada, Crosstalk between p53-Sestrin2 and Hypoxia-BNIP3 (Bcl-2/Adenovirus E1B 19kDa-Interacting Protein3) Pathways in Regulating Autophagy, Mitophagy and Apoptosis in Renal Tubular Cells in Acute Kidney Injury. The 46th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Atlanta, Nov 5-10, 2013.

G . 知的財産権の出願・登録状況